

Japanese Patent Laid-open Publication No. HEI 5-282381 A

Publication date: October 29, 1993

Applicant: FUJITSU LIMITED

Title: Protein molecule three-dimensional structure analyzing apparatus

5

[Object] The present invention relates to a protein molecule three-dimensional structure analyzing apparatus that calculates a dependency or mutual dependency which shows an interaction between local structures in a three-dimensional structure of a protein molecule. An object of the invention is to provide an apparatus that supports
10 objective evaluation as to how the interaction between the local structures of the protein molecule contributes to formation of the three-dimensional structure.

[Constitution] Based on coordinate data input by a coordinate data input processing unit 12 and definition information on a local structure of a protein molecule input by a local structure definition input processing unit 13, an amino acid
15 residue-residue interaction calculator 14 calculates a magnitude of an interaction between amino acid residues. Based on a calculation result, a local structure-local structure interaction calculator 15 calculates a magnitude of the interaction between local structures. Based on a calculation result, a dependency calculator 16 or a
20 mutual dependency calculator 20 calculates a dependency of each local structure on the other local structure or a mutual dependency between the local structures, and outputs the dependency or the mutual dependency.

[Scope of Claims for Patent]

[Claim 1] A protein molecule three-dimensional structure analyzing apparatus
25 comprising: a processor (11) that executes an instruction; an input device (10) that

inputs data; and an output device (24) that outputs the data, and analyzing a three-dimensional structure of a protein molecule consisting of an amino acid sequence, the apparatus comprising: a coordinate data input processing unit (12) that inputs coordinate data on the protein molecule; (13) a local structure definition input processing unit (13) that inputs definition information on local structures of the protein molecule; an amino acid residue-residue interaction calculator (14) that calculates a magnitude of an interaction between amino acid residues by using the coordinate data; a local structure-local structure interaction calculator (15) that calculates a magnitude of the interaction between the local structures based on the magnitude of the interaction between the amino acid residues and definition of the local structures; and a dependency calculator (16) that calculates a dependency of each of the local structures on the other local structure based on the magnitude of the interaction between the local structures.

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-282381

(43)公開日 平成 5 年(1993)10月29日

(51)IntCl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
G 0 6 F 15/42	A	7060-5L		
C 0 7 K 13/00		8619-4H		
G 0 1 N 33/68		7055-2J		
35/00	A	8310-2J		
G 0 6 F 15/60	4 0 0 K	7922-5L		

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全 13 頁)

(21)出願番号 特願平4-74901

(22)出願日 平成 4 年(1992) 3 月31日

(71)出願人 000005223

富士通株式会社

神奈川県川崎市中原区上小田中1015番地

(72)発明者 松尾 洋

神奈川県川崎市中原区上小田中1015番地

富士通株式会社内

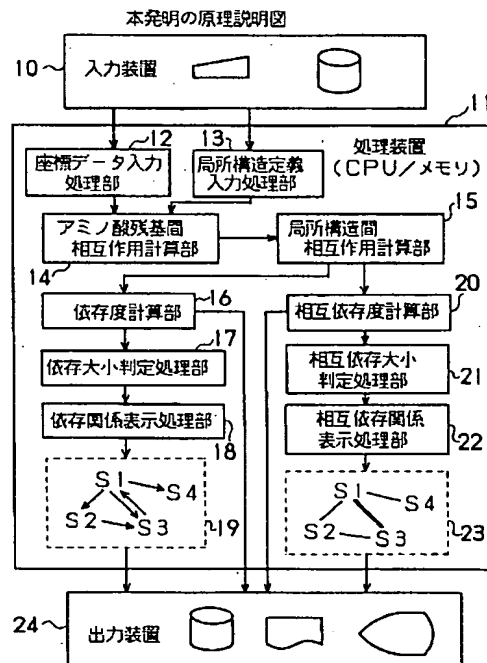
(74)代理人 弁理士 小笠原 吉義 (外 2 名)

(54)【発明の名称】 蛋白質分子立体構造解析装置

(57)【要約】

【目的】蛋白質分子の立体構造における局所構造間の相互作用のあり方を示す依存度・相互依存度なる量を計算する蛋白質分子立体構造解析装置に関し、蛋白質分子の個々の局所構造間の相互作用が立体構造形成にどのように寄与をしているかを客観的に評価することを支援する装置を提供することを目的とする。

【構成】座標データ入力処理部12によって入力した座標データと、局所構造定義入力処理部13によって入力した蛋白質分子の局所構造に関する定義情報をもとに、アミノ酸残基間相互作用計算部14により、アミノ酸残基間の相互作用の大きさを計算し、その結果から、局所構造間相互作用計算部15により、局所構造間の相互作用の大きさを計算する。それをもとに、依存度計算部16または相互依存度計算部20により、各局所構造の他の局所構造への依存度または局所構造間の相互依存度を計算し、出力する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 命令を実行するプロセッサ(11)と、データを入力する入力装置(10)と、データを出力する出力装置(24)とを備え、アミノ酸配列からなる蛋白質分子の立体構造を解析する蛋白質分子立体構造解析装置であって、蛋白質分子の座標データを入力する座標データ入力処理手段(12)と、蛋白質分子の局所構造に関する定義情報を入力する局所構造定義入力処理手段(13)と、座標データを用いることによってアミノ酸残基間の相互作用の大きさを計算するアミノ酸残基間相互作用計算手段(14)と、アミノ酸残基間相互作用の大きさと局所構造の定義に基づき局所構造間の相互作用の大きさを計算する局所構造間相互作用計算手段(15)と、局所構造間相互作用の大きさに基づき各局所構造の他の局所構造への依存度を計算する依存度計算手段(16)とを備えたことを特徴とする蛋白質分子立体構造解析装置。

【請求項2】 請求項1記載の蛋白質分子立体構造解析装置において、前記依存度計算手段(16)によって計算した依存度に基づき各局所構造の他の局所構造への依存が、ある基準よりも大きいかどうかを判定する依存大小判定処理手段(17)と、依存の大小の判定に基づいて局所構造間の依存関係を有向グラフによって表示する依存関係表示処理手段(18)とを備えたことを特徴とする蛋白質分子立体構造解析装置。

【請求項3】 命令を実行するプロセッサ(11)と、データを入力する入力装置(10)と、データを出力する出力装置(24)とを備え、アミノ酸配列からなる蛋白質分子の立体構造を解析する蛋白質分子立体構造解析装置であって、蛋白質分子の座標データを入力する座標データ入力処理手段(12)と、蛋白質分子の局所構造に関する定義情報を入力する局所構造定義入力処理手段(13)と、座標データを用いることによってアミノ酸残基間の相互作用の大きさを計算するアミノ酸残基間相互作用計算手段(14)と、アミノ酸残基間相互作用の大きさと局所構造の定義に基づき局所構造間の相互作用の大きさを計算する局所構造間相互作用計算手段(15)と、局所構造間相互作用の大きさに基づき局所構造間の相互依存度を計算する相互依存度計算手段(20)とを備えたことを特徴とする蛋白質分子立体構造解析装置。

【請求項4】 請求項3記載の蛋白質分子立体構造解析装置において、前記相互依存度計算手段(20)によって計算した相互依存度に基づき各局所構造間の相互依存が、ある基準よりも大きいかどうかを判定する相互依存大小判定処理手段(21)と、相互依存の大小の判定に基づいて局所構造間の相互依存関係をグラフによって表示する相互依存関係表示処理手段(22)とを備えたことを特徴とする蛋白質分子立体構造解析装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、蛋白質分子の個々の局

所構造間の相互作用が立体構造形成にどのように寄与をしているかを評価するための蛋白質分子立体構造解析装置に関する。

【0002】 多様な生命現象は、それぞれ特定の機能をもつ多様な蛋白質分子の働きによって営まれている。蛋白質分子は、多数のアミノ酸がその蛋白質に特有の順番(アミノ酸配列)で線上に重合することにより合成された後、エネルギー的に安定なある特定の立体構造へと折り畳まる。蛋白質の機能は、蛋白質がこのように特定の立体構造を形成することによって発現される。

【0003】 このため、構造未知の蛋白質の機能発現のメカニズムの解明、DNA配列解析により塩基配列が得られた遺伝子の機能の予測、遺伝子の突然変異によりもたらされる癌や遺伝病などの疾患の分子レベルでの理解、ウイルスなどの病原体により引き起こされる疾患に対するワクチンや治療薬の開発、新機能をもつ蛋白質の設計などの重要な課題を解決するには、蛋白質分子の立体構造をそのアミノ酸配列から予測する方法の開発が必要とされる。

【0004】

【従来の技術】 従来、 α -helixや β -strandなどの局所構造と、それらの中に現れるアミノ酸種の頻度の相関関係を、統計的に求めることに基づく局所構造予測法が、いくつか提供されてきた。また、予測あるいは仮定によって与えられた局所構造を、特定の空間的位置関係に配置することによって、最終的な立体構造を予測する方法がいくつか提供されてきた。

【0005】 一方、あらゆる蛋白質分子の立体構造が、 α -helixや β -strandなど、比較的少数の形態パターンの構造の組み合わせによって構成されているという事実は、蛋白質分子の全体の立体構造は、それ自身で比較的安定な局所構造の形成とそれら局所構造間の相互作用によって形成されるということを示している。また、類似または同一のアミノ酸配列をもった局所領域が、異なる蛋白質では異なる形態パターンの構造をとる場合があるという事実は、ある局所構造が採用する形態パターン自体が、やはり他の局所構造との相互作用を通じて、複数ある可能な形態パターンの中から決定される場合があることを示している。

【0006】 ところが、従来の局所構造予測においては、ある局所領域の構造を予測する際に、アミノ酸配列上におけるその領域近辺のアミノ酸残基間の相互作用しか考慮されないため、不正確な予測しか与えられない場合が多いという問題があった。また、局所構造を特定の空間的位置関係に配置する際、どの特定の局所構造間の相互作用がそれらの空間的位置関係の決定にとって重要かを示す具体的な指針がないため、やはり不正確な予測しか与えられなかった。

【0007】 従って、アミノ酸配列上必ずしも近接していないが、立体構造形成に大きな影響を及ぼすような局

所構造間相互作用を、そのアミノ酸配列から推測するための指針の構築が必要とされている。そのためには、立体構造形成に大きな影響を及ぼす局所構造間相互作用が、どのような特徴をもったアミノ酸配列によって引き起こされているかを、多数の実例について物理化学的な観点から解析し、それを通じて、一般的な指針を構築することが求められる。従って、まず、立体構造形成に大きな影響を及ぼすような局所構造間相互作用の実例を多数特定することが必要とされる。

【0008】立体構造形成に重要な局所構造間相互作用の解析は、実験的に行うことが技術的に困難なため、主として、X線結晶解析により得られた立体構造座標データの解析により行われてきた。従来、そのような解析は、座標データをもとに作成された蛋白質分子の立体図を、熟練した研究者が詳細に評価することに基づく方法によって行われてきた。このような方法は、時間がかかる上、研究者の主観が混じりやすいため、多数の実例に対し組織的に適用することが困難であった。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、蛋白質分子立体構造の座標データから局所構造間の相互作用のあり方を示す尺度を計算することにより、個々の局所構造間相互作用が立体構造形成にどのように寄与しているかを客観的に評価することを支援する蛋白質分子立体構造解析装置を提供することを目的とする。

【0010】

【課題を解決するための手段】図1は本発明の原理説明図である。入力装置10は、外部記憶装置やキーボード装置などのデータを入力する装置である。処理装置11は、CPUおよびメモリなどを備え、アミノ酸配列からなる蛋白質分子の立体構造を解析するプログラムを実行する装置である。

【0011】座標データ入力処理部12は、蛋白質分子の座標データを入力する処理手段である。座標データは、例えば蛋白質分子を構成する各原子に対して、3次元空間内における座標、およびその原子の属するアミノ酸残基番号等を定義したものである。

【0012】局所構造定義入力処理部13は、蛋白質分子の局所構造に関する定義情報を入力する処理手段である。局所構造とは、蛋白質分子全体の中の一部のアミノ酸残基により構成される構造のことである。局所構造はアミノ酸配列上必ずしも連続した領域である必要はない。局所構造の定義は、例えばそれに含まれるアミノ酸残基の残基番号によって与えられる。

【0013】アミノ酸残基間相互作用計算部14は、座標データを用いることによってアミノ酸残基間の相互作用の大きさを計算する処理手段である。局所構造間相互作用計算部15は、アミノ酸残基間相互作用の大きさと局所構造の定義に基づき局所構造間の相互作用の大きさを計算する処理手段である。

【0014】依存度計算部16は、局所構造間相互作用の大きさに基づき各局所構造の他の局所構造への依存度を計算する処理手段である。この依存度の計算により、ある局所構造に注目したときに、その局所構造が他のどの局所構造から大きく影響を受けるかがわかる。

【0015】依存大小判定処理部17は、依存度計算部16によって計算した依存度に基づき、各局所構造の他の局所構造への依存度を所定の手続きを用いて評価することによって、依存が大きいかどうかを判定する処理手段である。

【0016】依存関係表示処理部18は、依存の大小の判定に基づいて局所構造間の依存関係を示す有向グラフによる依存関係グラフ19を作成し、ディスプレイなどの出力装置24に出力する処理手段である。

【0017】また、相互依存度計算部20は、局所構造間相互作用の大きさに基づき局所構造間の相互依存度を計算する処理手段である。この相互依存度の計算により、ある2つの局所構造に注目したときに、それらと他のすべての局所構造との相互作用全体の内で、その2つの間の相互作用がどの程度の比率であるかがわかり、互いに及ぼす影響の度合いがわかる。

【0018】相互依存大小判定処理部21は、相互依存度計算部20によって計算した相互依存度に基づき、各局所構造間の相互依存度を所定の手続きを用いて評価し、相互依存が大きいかどうかを判定する処理手段である。

【0019】相互依存関係表示処理部22は、相互依存の大小の判定に基づいて局所構造間の相互依存関係を示す相互依存関係表示グラフ23を作成し、ディスプレイなどの出力装置24に出力する処理手段である。

【0020】

【作用】図2は、本発明の作用説明図である。図中、 r_i はアミノ酸残基、 S_i は通常複数のアミノ酸残基によって定義される局所構造を表す。

【0021】蛋白質分子は、図2の(イ)に示すように、多数のアミノ酸がその蛋白質に特有の順番で線上に重合することにより合成されたものであり、例えば図2の(ロ)に示すように、エネルギー的に安定なある特定の立体構造へと折り畳まる。蛋白質の機能は、蛋白質がこのように特定の立体構造を形成することによって発現されるため、立体構造を形成するメカニズムを解明し、例えば、あるアミノ酸配列から蛋白質分子の立体構造を予測できるようにすることが望まれる。

【0022】そのため本発明は、ある局所構造の他の局所構造への依存度、またはある局所構造間の相互依存度という、アミノ酸配列上で任意に定めた局所構造間の相互作用のあり方を示す新しい尺度を用いて、図2の

(ロ)に示すような蛋白質分子の個々の局所構造 S_1 , S_2 , ...間の相互作用が立体構造形成にどのように寄与しているかを評価する情報を得ることができるようにし

たものである。

【0023】座標データ入力処理部12により、仮定または実験により求めた解析対象の蛋白質分子を構成する各原子の座標データを入力する。また、局所構造定義入力処理部13により、アミノ酸配列におけるどの部分を局所構造 S_1 、 S_2 、…とするかの定義情報を入力する。

【0024】アミノ酸残基間相互作用計算部14は、例えば図2の(ハ)に示すように、各局所構造 S_p 、 S_q 間の相互作用の大きさ $E(p, q)$ を、 S_p に属するアミノ酸残基 r_{pi} と S_q に属するアミノ酸残基 r_{qj} との間の相互作用の大きさをすべて足し合わせることで計算する。

【0025】局所構造間相互作用計算部15は、図2の(ニ)に示すように、ある局所構造 S_p に注目したときに、他のすべての局所構造との相互作用の大きさの総和 $E_T(p)$ を計算するものである。

【0026】この相互作用の大きさの総和 $E_T(p)$ を基に、後に実施例により詳しく説明するように、依存度または相互依存度を計算し、蛋白質分子の立体構造形成のメカニズムをシステマティックに解明できるようにする。

【0027】

【実施例】図3および図4は、本発明の実施例の処理説明図である。以下、図3および図4に示す処理(a)～(j)に従って説明する。

【0028】(a)座標データ入力処理部12により、蛋白質分子を構成する各原子に対して、3次元空間内における座標、およびその原子の属するアミノ酸残基番号を定義したものを入力する。さらに、後述するアミノ酸残基間相互作用の大きさを計算する際に必要であれば、その原子の種類、およびそれが属するアミノ酸残基種の定義情報もあわせて入力する。

【0029】(b)次に、局所構造定義入力処理部13により、局所構造の定義を入力する。局所構造とは、ここでは蛋白質分子全体の中の一部のアミノ酸残基により構成される構造を意味する。この局所構造は、アミノ酸配列上必ずしも連続した領域である必要はない。局所構造の定義は、それに含まれるアミノ酸残基の残基番号によって与えられる。

【0030】(c)アミノ酸残基間相互作用計算部14により、2つのアミノ酸残基間の相互作用の大きさ $e(i, j)$ を、処理(a)で入力したアミノ酸残基の座標データをもとに計算する。アミノ酸残基間の相互作用の大きさは、数値により与えられる。

【0031】(d)局所構造間相互作用計算部15により、2つの局所構造間の相互作用の大きさを計算する。局所構造 S_p 、 S_q 間の相互作用の大きさを $E(p, q)$ とすると、 $E(p, q)$ は、 S_p に属するアミノ酸残基 r_i と S_q に属するアミノ酸残基 r_j との間の相互

作用の大きさ $e(i, j)$ をすべて足し合わせたものである。

【0032】(e)次に、依存度または相互依存度の計算に用いるために、それぞれの局所構造 S_p に対し、他のすべての局所構造との相互作用の大きさの総和 $E_T(p)$ を計算する。以下、依存度を計算する場合には、図4の(イ)に示す処理(f)へ進み、相互依存度を計算する場合には、図4の(ロ)に示す処理(i)へ進む。

【0033】(f)局所構造 S_p の局所構造 S_q への依存度 $D(p; q)$ は、 $E_T(p)$ に対する $E(p, q)$ の割合によって与えられる。依存度計算部16により、この依存度 $D(p; q)$ を計算する。

【0034】(g)依存度判定処理部17により、局所構造 S_p の局所構造 S_q への依存度 $D(p; q)$ を一定の手続きを用いて評価することによって、 S_p の S_q への依存が大きいかどうかを判定する。

【0035】(h)依存関係表示処理部18は、処理(f)で計算された依存度と処理(g)での判定に基づき、局所構造間の依存関係を有向グラフの図形によって表示する。(i)局所構造 S_p と局所構造 S_q の間の相互依存度 $D_{\#}(p, q)$ は、 $E_T(p)$ と $E_T(q)$ を足し合わせたものに対する $E(p, q)$ を2倍したものの割合によって与えられる。相互依存度計算部20により、この相互依存度 $D_{\#}(p, q)$ を計算する。

【0036】(j)相互依存度判定処理部21により、局所構造 S_p と局所構造 S_q の間の相互依存度 $D_{\#}(p, q)$ を一定の手続きを用いて評価することによって、 S_p と S_q の間の相互依存度が大きいかどうかを判定する。

【0037】(k)相互依存関係表示処理部22により、処理(i)で計算された相互依存度と処理(j)での判定に基づき、局所構造間の相互依存関係を図形によって表示する。

【0038】依存度 $D(p; q)$ は、ある局所構造 S_p に注目したとき、それと他のすべての局所構造との相互作用全体の中で、 S_q との相互作用がどの程度の比率を占めているかを示している。従って、 $D(p; q)$ が大きいほど、 S_q は他の局所構造に比べてより大きな影響を S_p から受けていることになる。例えば、 S_p が S_q のみと相互作用しているとき($E_T(p) = E(p, q)$ のとき)、 $D(p; q) = 1$ となる。

【0039】相互依存度 $D_{\#}(p, q)$ は、2つの局所構造 S_p と S_q に注目したとき、それらと他のすべての局所構造との相互作用全体の中で、 S_p と S_q の間の相互作用がどの程度の比率を占めているかを示している。従って、 $D_{\#}(p, q)$ が大きいほど、 S_p と S_q の互いに及ぼす影響の度合いが相対的に大きくなる。言い換えれば、 S_p と S_q に及ぼす他の局所構造からの相互作用が小さくなり、 S_p と S_q の対の構造形成が他の部分

の構造形成から独立したものとなる。

【0040】例えば、 S_p が S_q のみと相互作用し、かつ S_q が S_p のみと相互作用しているとき ($E_r(p) = E(p, q)$, $E_r(q) = E(q, p)$ のとき), $D_M(p, q) = 1$ となる。しかし、例えば、 S_p は S_q のみと相互作用しているが、 S_q は S_p 以外の局所構造とも相互作用しているときには、 $D_M(p, q) < 1$ となる。

【0041】図5は、本発明の実施例に係るアミノ酸残基間相互作用の例を説明する図である。蛋白質分子の立体構造形成は、互いに親和性をもったアミノ酸残基の側鎖同士が凝集し、接触しようとする力を主要な原動力としていて考えられる。従って、側鎖同士が接触しているか否かをもって、アミノ酸残基間の相互作用の指標とすることは合理的である。

【0042】そこでここでは、アミノ酸残基 r_i , r_j 間の相互作用の大きさ $e(i, j)$ を次のように定めている。アミノ酸残基 r_i の側鎖中の原子と、 r_j の側鎖中の原子とのすべての対の中に、接触しているものが存在すれば、 r_i の側鎖と r_j の側鎖は接触しているとみなし、 $e(i, j) = 1$ とする。 r_i の側鎖と r_j の側鎖が接触していなければ、 $e(i, j) = 0$ とする。

【0043】なお、2つの原子が接触しているか否かは、次のように定める。すなわち、各原子をそれぞれに*

$$L \leq VDW(a_i) + VDW(a_m) + 2VDW(H_2O)$$

を満たすものがあれば、 $e(i, j) = 1$ 、そのような対が存在しなければ、 $e(i, j) = 0$ である。

【0046】図6は、図1に示す依存大小判定処理部17において局所構造 S_p の局所構造 S_q への依存が大きいかどうかを判定する処理の例を示している。各局所構造 S_p について、ある一定の値 m を定め、 S_q への依存度 $D(p; q)$ が m に等しいかまたは m を越えるとき、 S_p の S_q への依存は大きいと判定する。ここでは、各局所構造 S_p について、 m を次のように定めた。すなわち、局所構造 S_p の他の局所構造への依存度の最大値をもって m とした。

【0047】図7は、図1に示す依存関係表示処理部18による依存関係表示処理の例を示している。局所構造間の依存関係を有向グラフを表す図形によって表示する場合、各局所構造に対応する「点」をもつ有向グラフを考える。図6に示す手続きによって局所構造 S_p の局所構造 S_q への依存が大きいと判定されていれば、有向グラフは S_p に対応する点から S_q に対応する点へと向かう向きをもった「枝」をもつものとする。

【0048】このように定められた有向グラフの「点」を、それに対応する局所構造が何であるかを識別できる「印」によって表示し(図7の処理(a))、「枝」を、「印」と「印」を結ぶ矢印として表示する(図7の処理(b))。

【0049】図8の(イ)は、図1に示す相互依存大小

*固有のファンデルワールス半径をもった球とみなし、水分子を酸素原子のファンデルワールス半径を持った球とみなしたとき、2原子の間を水分子が素通りできないほど、それら原子が近接しているときに、それら2つの原子は接触していると判定する。具体的には、以下のとおりである。

【0044】VDW(a)を原子aのファンデルワールス半径とすると、その値を例えば次のように定義する。

10 VDW(芳香環中の炭素) = 1.76

VDW(carboxyl, carbonyl基中の炭素) = 1.55

VDW(それ以外の炭素) = 2.00

VDW(窒素) = 1.55

VDW(酸素) = 1.40

VDW(硫黄) = 2.00

また、水分子の半径に相当するVDW(H_2O)は、ここでは、1.40とした。以上において、原子の半径の単位はすべて、オングストロームである。

【0045】図5の(イ)に示すように、 r_i に属する側鎖原子を a_i 、また r_j に属する側鎖原子 a_m の対を考える。図5の(ロ)および(ハ)に示すように、これらの原子間を水分子が通ることができるか否かによって、接触しているか否かを定める。従って、 a_i , a_m 間の距離を L としたとき、

判定処理部21において相互依存が大きいかどうかを判定する手続きを示している。各局所構造に対応する

「点」をもち、 S_p に対応する点と S_q に対応する点の間に、 $M - D_M(p, q)$ の重みが付いた向きのない

30 「枝」をもつグラフを考え、このグラフの最小木を求める。 S_p に対応する点と S_q に対応する点の間の枝が、得られた最小木の中に含まれていれば、 S_p と S_q の間の相互依存は大きいと判定する。

【0050】図8の(ロ)は、最小木を用いなくて相互依存が大きいかどうかを判定する手続きの例を示している。図8の(ロ)に示すように、例えば、ある閾値 m を定め、 $D_M(p, q)$ が m より大きいかどうかによって、 S_p , S_q 間の相互依存が大きいかどうかを定める。ここでは、 $m = 0.5$ としている。

40 【0051】図9は、図1に示す相互依存関係表示処理部22において局所構造間の相互依存関係を最小木を表す図形によって表示するための手続きを示している。例えば、図8の(イ)に示す手続きによって定められた最小木の「点」を、それに対応する局所構造が何であるかを識別できる「印」によって表示し、「枝」を、「印」と「印」を結ぶ線分として表示する。これによって、局所構造間の相互依存関係の中で重要なものが一目で把握できるようになる。

【0052】次に、蛋白質分子の例として乳酸脱水素酵素を取り上げ、本発明の具体的な適用例を説明する。図

10は、図1に示す座標データ入力処理部12において入力される座標データの例であって、特に、乳酸脱水素酵素という蛋白質分子の座標データのうち、第21残基の α 炭素原子の座標データを定めた部分を示している。分子中の全原子または相互依存関係に特に大きく影響する原子について、このような座標データを入力する。このような座標データは、例えばX線結晶解析によって求めることができる。また、ある立体構造を仮定して定義してもよい。

【0053】図11は、図1に示す局所構造定義入力処理部13において入力される局所構造の定義の例を示している。ここでは、KabshとSanderによるDSSPプログラムを用いて定義された乳酸脱水素酵素分子の α -helixと β -strandを局所構造として入力している。この例の場合、各局所構造は、開始残基番号から終了残基番号までのすべてのアミノ酸残基を含んだ、アミノ酸配列上連続した領域によって定義されている。例えば、局所構造S1は、 α -helixの2次構造を持つ第3番目から第9番目のアミノ酸残基として定義されている。この局所構造は、任意に定めることができる。

【0054】図12は、乳酸脱水素酵素分子に対して計算された局所構造間の相互作用の大きさ、各局所構造の他の局所構造との相互作用の大きさの総和、各局所構造の他の局所構造への依存度、局所構造間の相互依存度の値の例を示している。図中、

p, q : 局所構造の番号

$E(p, q)$: 局所構造 S_p と局所構造 S_q 間の相互作用の大きさ

$D(p; q)$: 局所構造 S_p の局所構造 S_q への依存度

$DM(p, q)$: 局所構造 S_p と局所構造 S_q 間の相互依存度

$ET(p)$: 局所構造 S_p の他の局所構造への相互作用の大きさの総和

である。これらのデータを、例えば外部記憶装置にファイルとして保存することにより、立体構造に関する解析のための統計的情報として利用することができる。なお、図12では、相互作用の大きさが0となる局所構造の対については省いてある。

【0055】図13は、乳酸脱水素酵素分子に対して、依存大小判定処理部17の処理によって依存が大きいと判定された局所構造の対と、対応する依存度の値を示したものである。

【0056】図13に示す値をもとに、依存関係表示処理部18の処理により、乳酸脱水素酵素分子の局所構造間の依存関係を有向グラフによって表示した結果を、図14に示す。

【0057】図15は、乳酸脱水素酵素分子に対して、相互依存大小判定処理部21の処理によって相互依存が大きいと判定された局所構造の対と、対応する相互依存

度の値を示したものである。

【0058】図15に示す値をもとに、相互依存関係表示処理部22の処理により、乳酸脱水素酵素分子の局所構造間の相互依存関係を最小木によって表示した結果を、図16に示す。ここでは、さらに相互依存度が0.5以上のものの枝を太線で表示することにより、特に強い相互依存度があるものを容易に認識できるようにしている。

【0059】上述の実施例では、図5に示す例のように、アミノ酸残基間の相互作用の大きさ $e(i, j)$ を側鎖同士が接触しているか否かによって計算したが、 $e(i, j)$ は側鎖に限らず、アミノ酸残基に含まれる任意の原子同士が接触しているか否かによって定めてもよい。また、エネルギー最小化法や分子動力学などにおいて標準的に使用されているポテンシャルエネルギー関数を用いて計算してもよい。一般に、 $e(i, j)$ は、アミノ酸残基間の相互作用の大きさを求めるために妥当であるとユーザーによって判断され、定義された特定の手續きによって計算されればよい。

【0060】依存大小判定処理部17において、局所構造 S_p の局所構造 S_q への依存が大きいかどうかを判定する手續きとしては、上述の実施例で示したものに限らず、すべての $D(p; q)$ に1か0のどちらかの値を対応させる任意の関数と等価な任意の手續きであれば、ユーザーによって任意に定義されてよい。ただし、そのような手續きが、依存の大小の判定にとって有意義かどうかの判断は、ユーザーに委ねられる。このような依存の大小を定める基準として、いくつかの標準的な手續きを容易しておき、メニュー等により選択できるようにしてもよい。

【0061】同様に、相互依存大小判定処理部21において、局所構造 S_p と局所構造 S_q の間の相互依存が大きいかどうかを判定する手續きとしては、上述の実施例で示したものに限らず、すべての $DM(p, q)$ に1か0のどちらかの値を対応させる任意の関数と等価な任意の手續きであれば、ユーザーによって任意に定義されてよい。ただし、そのような手續きが、相互依存の大小の判定にとって有意義かどうかの判断は、ユーザーに委ねられる。前述した図8(ロ)に示す例は、そのような手續きの一例である。図16において、相互依存関係が太い線で示されているものは、図8の(ロ)に示す手續きによって大きいと判定されたものである。

【0062】

【発明の効果】以上説明したように、本発明によれば、蛋白質分子を構成する局所構造間の相互作用に関する情報が、新しい概念による各局所構造の他の局所構造に対する「依存度」または各局所構造間の「相互依存度」という明確な数値として得られるため、蛋白質分子の全体の立体構造の形成にとってどのような局所構造間相互作用が重要であるかを客観的に評価することが可能にな

り、蛋白質分子立体構造形成のメカニズムの解明に寄与するところが多い。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の原理説明図である。

【図2】本発明の作用説明図である。

【図3】本発明の実施例の処理説明図である。

【図4】本発明の実施例の処理説明図である。

【図5】本発明の実施例に係るアミノ酸残基間相互作用の例を説明するための図である。

【図6】本発明の実施例による依存大小判定処理の例を示す図である。

【図7】本発明の実施例による依存関係表示処理の例を示す図である。

【図8】本発明の実施例による相互依存大小判定処理の例を示す図である。

【図9】本発明の実施例による相互依存関係表示処理の例を示す図である。

【図10】本発明の実施例を説明するための乳酸脱水素酵素の座標データの例を示す図である。

【図11】本発明の実施例を説明するための乳酸脱水素酵素の局所構造の定義の例を示す図である。

【図12】本発明の実施例による計算結果の例を示す図である。

【図13】本発明の実施例における依存が大きいと判定

された局所構造の対の例を示す図である。

【図14】本発明の実施例による局所構造の他の局所構造への依存関係の図による表示の例を示す図である。

【図15】本発明の実施例における相互依存が大きいと判定された局所構造の対の例を示す図である。

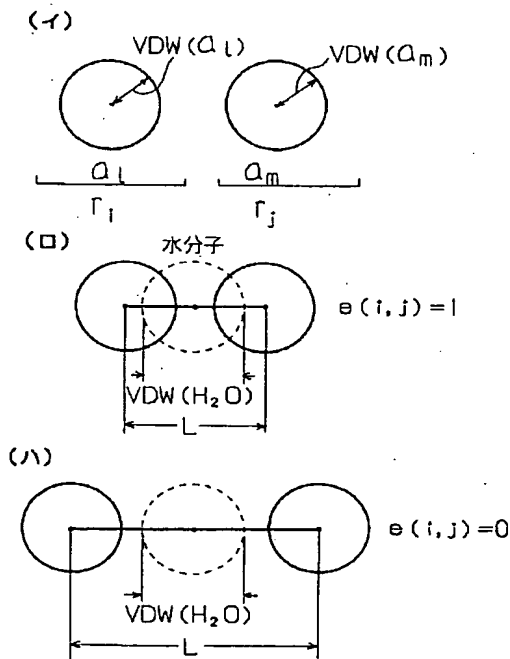
【図16】本発明の実施例による局所構造間の相互依存関係の図による表示の例を示す図である。

【符号の説明】

- 10 入力装置
- 11 処理装置
- 12 座標データ入力処理部
- 13 局所構造定義入力処理部
- 14 アミノ酸残基間相互作用計算部
- 15 局所構造間相互作用計算部
- 16 依存度計算部
- 17 依存大小判定処理部
- 18 依存関係表示処理部
- 19 依存関係グラフ
- 20 相互依存度計算部
- 21 相互依存大小判定処理部
- 22 相互依存関係表示処理部
- 23 相互依存関係表示グラフ
- 24 出力装置

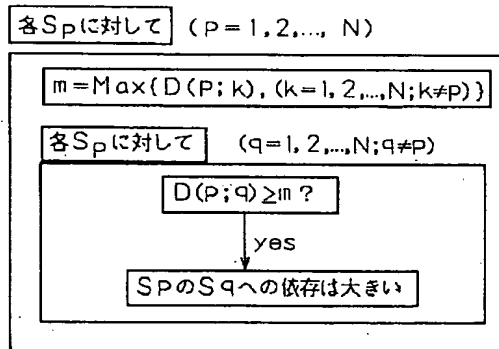
【図5】

アミノ酸残基間相互作用の例



【図6】

依存大小判定処理の例



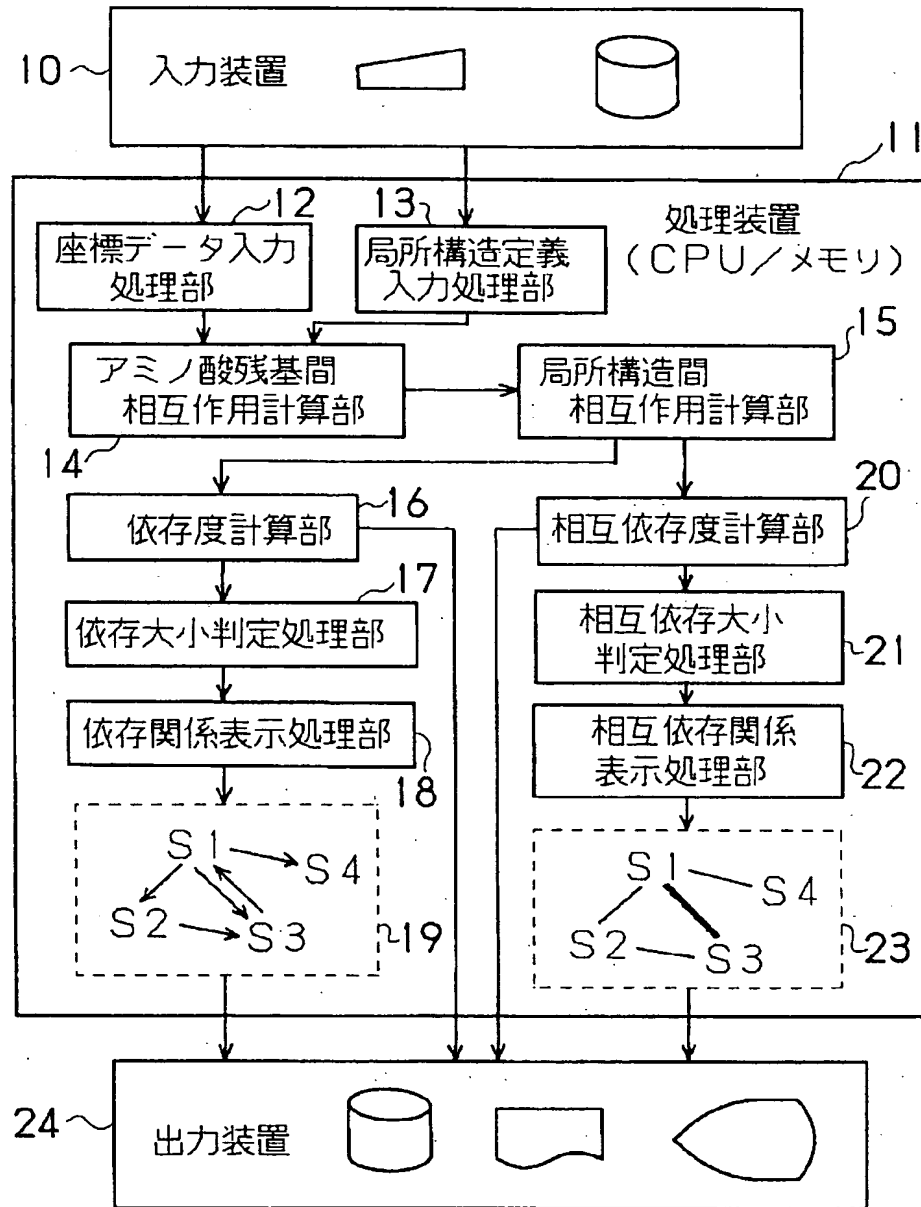
【図10】

乳酸脱水素酵素の座標データの例

残基番号	アミノ酸種	原子種	X座標	Y座標	Z座標
21	Asn	C _α	-0.659	6.657	17.281

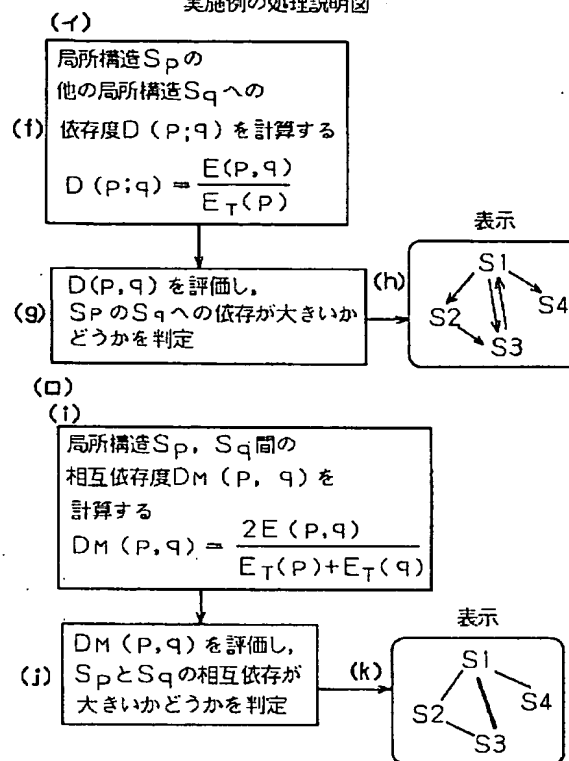
【図1】

本発明の原理説明図

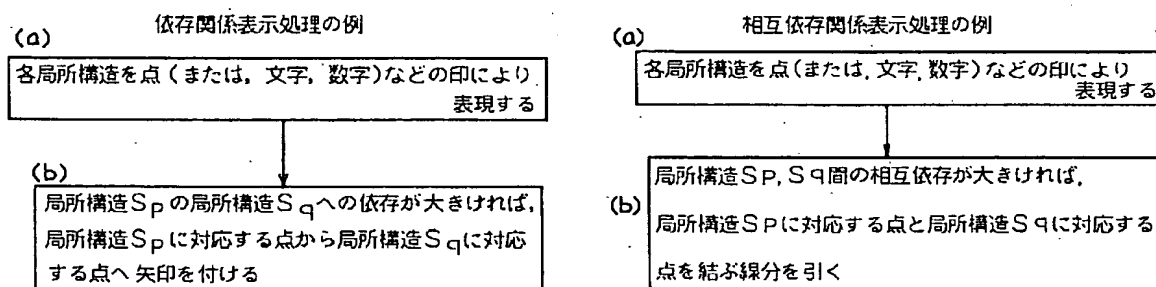


【図 4】

実施例の処理説明図

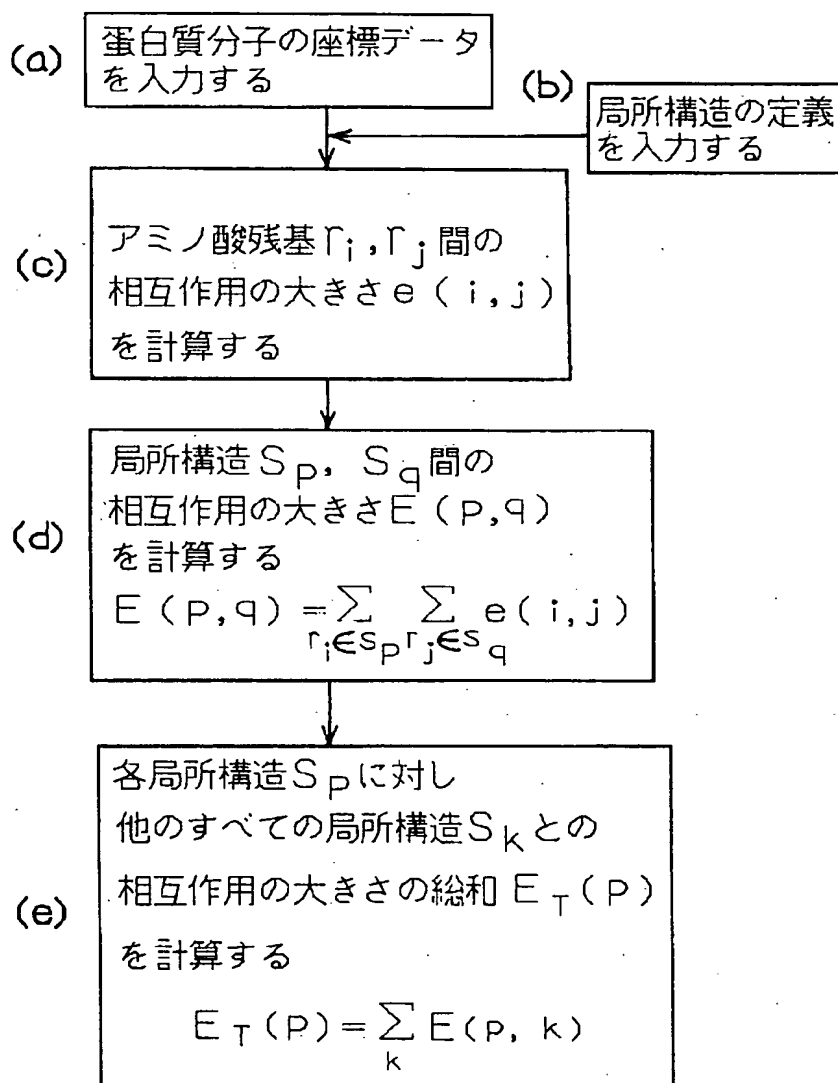


【图 9】

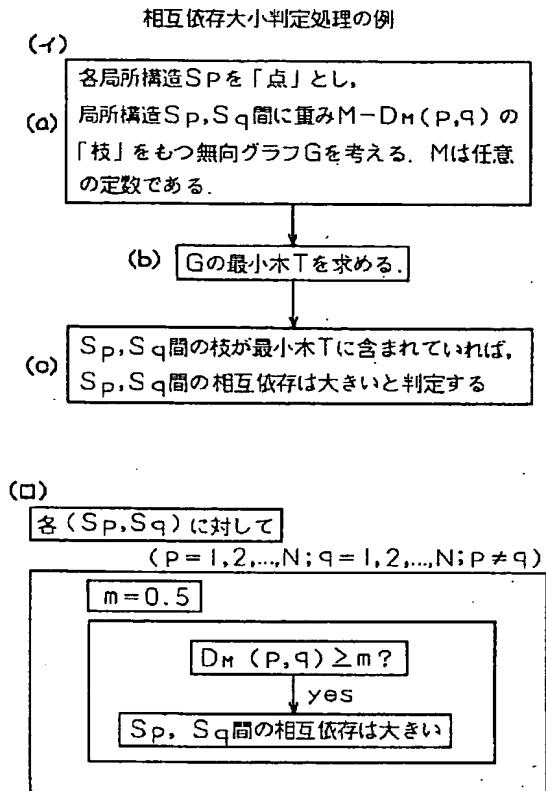


【図3】

実施例の処理説明図



【図8】



【図11】

乳酸脱水素酵素の局所構造の定義の例

局所構造	開始残基番号	終了残基番号	2次構造
S1	3	7	α -helix
S2	22	26	β -strand
S3	30	40	α -helix
S4	47	51	β -strand
S5	55	67	α -helix
S6	77	80	β -strand
S7	91	94	α -helix
S8	106	127	α -helix
S9	132	135	β -strand
S10	140	151	α -helix
S11	158	160	β -strand
S12	164	178	α -helix
S13	185	186	β -strand
S14	188	189	β -strand
S15	199	200	β -strand
S16	205	206	β -strand
S17	209	210	β -strand
S18	211	214	α -helix
S19	226	242	α -helix
S20	247	261	α -helix
S21	266	273	β -strand
S22	285	293	β -strand
S23	296	297	β -strand
S24	299	300	β -strand
S25	307	323	α -helix

【図12】

計算結果の例

p	q	E(p,q)	D(p;q)	DM(p,q)	ET(p)
2	3	1	0.250	0.133	4
	4	3	0.750	0.500	
3	2	1	0.091	0.133	11
	4	3	0.273	0.316	
	5	3	0.273	0.316	
	6	1	0.091	0.118	
4	20	3	0.273	0.231	8
	2	3	0.375	0.500	
	3	3	0.375	0.316	
	5	1	0.125	0.125	
5	6	1	0.125	0.143	8
	3	3	0.375	0.316	
6	4	1	0.125	0.125	6
	6	4	0.500	0.571	
...	3	1	0.167	0.118	...
	4	1	0.167	0.143	
	5	4	0.667	0.571	
23	11	2	0.333	0.250	6
	21	2	0.333	0.190	
	22	2	0.333	0.211	
24	22	1	1.000	0.143	1
25	8	2	0.400	0.250	5
	10	1	0.200	0.100	
	22	2	0.400	0.222	

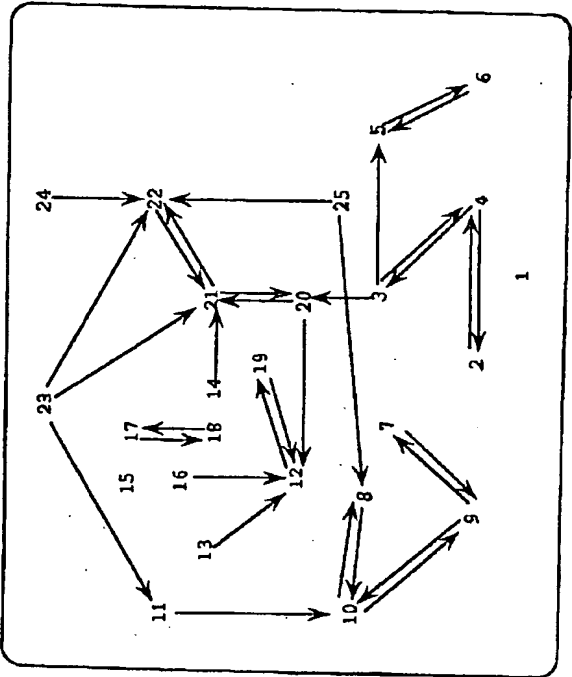
【図13】

依存が大きいと判定された局所構造の対の例

p	q	D(p;q)
14	21	1.000
16	12	1.000
17	18	1.000
18	17	0.600
19	12	1.000
20	12	0.267
20	21	0.267
21	20	0.267
21	22	0.267
22	21	0.308
23	11	0.333
23	21	0.333
23	22	0.333
24	22	1.000
25	8	0.400
25	22	0.400
2	4	0.750
3	4	0.273
3	5	0.273
3	20	0.273
4	2	0.375
4	3	0.375
5	6	0.500
6	5	0.667
7	9	0.429
8	10	0.636
9	7	0.600
10	8	0.467
11	10	0.400
12	19	0.357
13	12	1.000

【図 1 4】

局所構造の他の局所構造への依存関係の図による表示の例



【図 1 5】

相互依存が大きいと判定された局所構造の対の例

P		D _K (P, q)	
2	4	0.500	11 23
4	3	0.316	8 7
3	5	0.316	7 9
5	6	0.571	12 18
3	20	0.231	18 17
20	12	0.276	22 24
12	19	0.526	12 16
20	21	0.267	
21	22	0.286	
21	14	0.235	
22	25	0.222	
25	8	0.250	
8	10	0.538	
10	11	0.320	

【図 1 6】

局所構造間の相互依存関係の図による表示の例

